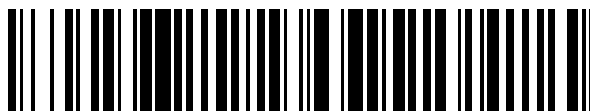


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 920**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/397** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2012 PCT/EP2012/050151**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2012 WO12093161**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2012 E 12700262 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 2661261**

54 Título: **Formulaciones inmunosupresoras**

30 Prioridad:

**07.01.2011 EP 11150431**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**02.04.2020**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BOUILLOT, PHILIPPE y**

**REYNAUD, EMERIC**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 751 920 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones inmunosupresoras

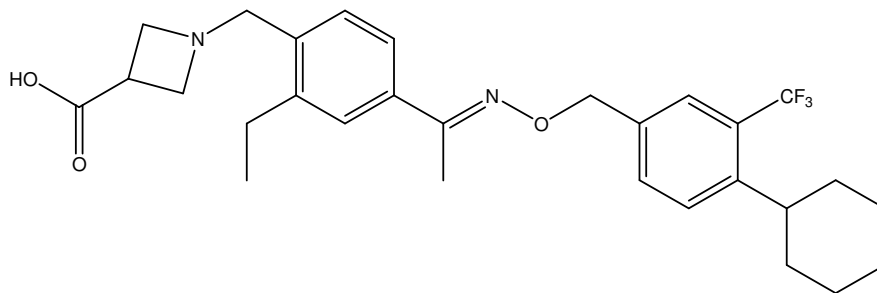
5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en fase sólida del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico, o a una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la reivindicación independiente o sus reivindicaciones dependientes que junto con la presente forman parte de la descripción.

Antecedentes de la Invención

15 Los receptores S1P pertenecen a una familia de receptores acoplados con proteína-G activados por lípido estrechamente relacionados. S1P1, S1P3, S1P2, S1P4, y S1P5 (también denominados respectivamente como EDG-1, EDG-3, EDG-5, EDG-6, Y EDG-8) se identifican como receptores específicos para esfingosina-1-fosfato (S1P). Ciertos receptores S1P están asociados con las enfermedades mediadas por las interacciones de los linfocitos, por ejemplo, en rechazo de trasplante, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer.

20 La Publicación Internacional Número WO2004/103306 da a conocer compuestos inmunosupresores que son útiles en el tratamiento de las enfermedades asociadas con la transducción de señales mediada por el receptor S1P. Los compuestos inmunosupresores que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO2004/103306 afectan la patología y/o sintomatología de estas enfermedades mediante la alteración de la actividad de los receptores S1P. En particular, la Publicación Internacional Número WO2004/103306 y la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2009/0036423 dan a conocer el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico:



30 y los métodos para la elaboración de este compuesto. Los compuestos se dan a conocer como útiles en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades y los trastornos mediados por las interacciones de los linfocitos, por ejemplo, las enfermedades autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto y esclerosis múltiple, entre muchas otras.

35 La Publicación Internacional Número WO2010/020610 da a conocer el uso de los agonistas del receptor S1P, por ejemplo, ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico, en el tratamiento de las neuropatías periféricas, tales como síndrome de Guillain-Barre (GBS), poli-radículoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción (MMN), y neuropatía periférica desmielinizante paraproteinémica (PDN).

40 La Publicación Internacional Número WO2007/021666 da a conocer un concentrado para dilución, el cual comprende un agonista del receptor S1P, propilenglicol, y opcionalmente glicerina, cuyo concentrado se describe como estable durante períodos de tiempo prolongados. Un compuesto mencionado como un agonista del receptor S1P es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico. La dilución que se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO2007/021666 se proporciona en una forma líquida y, por consiguiente, es particularmente adecuada para los pacientes que tengan dificultades para tragar medicamentos sólidos.

50 La Publicación Internacional Número WO2009/048993 da a conocer composiciones que comprenden moduladores del receptor S1P, tales como 2-amino-propano-1,3-diol 2-sustituido o derivados de 2-amino-propanol, que son adecuados para utilizarse como una forma de dosificación oral. Se da a conocer que la composición comprende al ingrediente activo y uno o más de diferentes excipientes especificados. El Ejemplo 10 menciona el behenato de glicerilo como un excipiente no factible, aparentemente debido a la degradación de la sustancia activa (FTY720). Un modulador de S1P mencionado es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-

carboxílico.

La Publicación Internacional Número WO2010/072703 da a conocer un régimen de dosificación de un modulador del receptor S1P para el tratamiento de los pacientes que padezcan de una enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis múltiple. El régimen de dosificación comprende administrar una dosificación más baja de un modulador del receptor S1P durante los días iniciales del tratamiento, comparándose con la dosificación diaria convencional. La dosificación se aumenta entonces por pasos hasta la dosificación diaria convencional del modulador del receptor S1P. Un modulador de S1P mencionado es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico.

La Publicación Internacional Número WO2010/071794 se refiere a una forma polimórfica cristalina del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico. No se describe que los excipientes básicos puedan ser perjudiciales para la estabilidad de la formulación. El documento no comenta nada sobre el efecto del tamaño de partícula y el grado de cristalinidad sobre la estabilidad de las formulaciones.

La Publicación Internacional Número WO2010/080455 se refiere a la sal de tipo hemifumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico. Se describen formas de dosificación sólidas para administración oral donde se describe el estearato de magnesio como un posible lubricante. No se describe que los excipientes básicos puedan ser perjudiciales para la estabilidad de la formulación. El documento no comenta nada sobre el efecto del tamaño de partícula sobre la estabilidad de las formulaciones.

La Publicación Internacional Número WO2010/080409 se refiere a sales del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico (clorhidrato, malato, oxalato y tartrato). Se describen formas de dosificación sólidas para administración oral y se describen una serie de excipientes aceptables, por ejemplo, lubricantes, enumerando también el estearato de magnesio. No se describe que los excipientes básicos puedan ser perjudiciales para la estabilidad de la formulación. El documento no comenta nada sobre el efecto del tamaño de partícula y el grado de cristalinidad sobre la estabilidad de las formulaciones.

#### Compendio de la Invención

La presente invención se predica, cuando menos en parte, sobre el descubrimiento de que, en relación con los ingredientes farmacéuticos activos descritos posteriormente en esta memoria descriptiva, las composiciones farmacéuticas que tienen excipientes particulares, tal como se definen en las reivindicaciones, están asociadas con una degradación reducida del ingrediente farmacéutico activo, comparándose con las composiciones alternativas del mismo ingrediente farmacéutico activo.

La invención también se predica, cuando menos en parte, por el descubrimiento de que la provisión del ingrediente farmacéutico activo como partículas de un tamaño relativamente grande puede mejorar la estabilidad mientras que se mantiene una uniformidad del contenido adecuadamente homogéneo.

El ingrediente farmacéutico activo ("API", por sus siglas en inglés) utilizado en las modalidades de la invención es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, su sal de hemi-fumarato.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica en fase sólida que comprende una mezcla en fase sólida de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y un ingrediente farmacéutico activo ("API") que es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el API está mezclado con uno o más compuestos no básicos, en donde el uno o más compuestos no básicos comprenden excipientes no básicos seleccionados a partir de: aglutinantes, desintegrantes, derrapantes, lubricantes, rellenos, diluyentes, agentes de liberación controlada y sorbentes, y en donde el lubricante es behenato de glicerilo.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica en fase sólida la cual comprende un ingrediente farmacéutico activo ("API") tal como se define en las reivindicaciones, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 8 micras, y opcionalmente de cuando menos 10 micras.

La invención también proporciona una composición farmacéutica en fase sólida, la cual comprende un ingrediente farmacéutico activo ("API") tal como se define en las reivindicaciones, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen una cristalinidad del 80 por ciento o más.

Además, en la invención se incluyen composiciones farmacéuticas en fase sólida que comprenden un ingrediente farmacéutico activo ("API") tal como se define en las reivindicaciones, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 8 micras, y opcionalmente de cuando menos 10 micras, y una cristalinidad del 80 por ciento o más.

La composición, tal como se define en las reivindicaciones, es una composición en fase sólida, por ejemplo, una tableta o cápsula, en particular una tableta. La composición se puede recubrir con una barrera a la humedad, y una composición de ejemplo es una tableta recubierta con una barrera a la humedad.

La composición farmacéutica comprende o consiste en el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes no básicos. El uno o más excipientes no básicos se seleccionan a partir de aglutinantes, desintegrantes, derrapantes, lubricantes, rellenos, diluyentes, y/o sorbentes. Las tabletas comprenden un lubricante de tableta que es behenato de glicerilo.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende un agente de liberación sostenida no básico, por ejemplo, un formador de hidrogel no básico, por ejemplo, una hipromelosa (hidroxi-propil-metil-celulosa).

Una modalidad particular de la invención reside en una tableta, la cual comprende una mezcla comprimida que consiste en ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, una sal de hemi-fumarato, y uno o más excipientes no básicos, tal como se define en la reivindicación 1. El ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico o la sal, en una implementación particular, está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de 10 micras a 200 micras, y/o que son cuando menos el 80 por ciento cristalinas. La mezcla comprimida puede incluir un desecante y/o se puede recubrir con una barrera a la humedad (por ejemplo, tanto incluye un desecante como tiene un recubrimiento de barrera a la humedad).

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación, a modo de referencia, se pueden utilizar para tratar enfermedades autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto y esclerosis múltiple, entre muchas otras, por ejemplo, como se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO2004/103306 y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2009/0036423 por ejemplo, en los párrafos [0041]-[0042] de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2009/0036423. Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación, a modo de referencia, se pueden utilizar para tratar las neuropatías periféricas, por ejemplo, enfermedad de neuronas motoras, síndrome de Guillain-Barre (GBS), poli-radículoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción (MMN), o neuropatía periférica desmielinizante paraproteínica (PDN). En las modalidades particulares, las composiciones de la divulgación, a modo de referencia, se utilizan para tratar esclerosis múltiple. La divulgación, a modo de referencia, por consiguiente, incluye un método para el tratamiento de un sujeto que lo necesite, por ejemplo, que tiene o que se sospecha que tiene una de las enfermedades anteriormente mencionadas, por ejemplo, esclerosis múltiple, el cual comprende administrar al paciente, una composición de la invención. La composición se administra deseablemente en una cantidad efectiva. También se dan a conocer composiciones de la invención en fase sólida para utilizarse en el tratamiento de cuando menos una de las enfermedades anteriormente mencionadas, por ejemplo, esclerosis múltiple.

#### Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 es una gráfica de recuadros que demuestra el efecto del tamaño de la partícula de fármaco sobre la uniformidad del contenido de una tableta que comprende 5 miligramos (peso base equivalente) de la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico.

La Figura 2 es una gráfica de recuadros que demuestra el efecto del tamaño de la partícula de fármaco sobre la uniformidad del contenido de una tableta que comprende 0.25 miligramos (peso base equivalente) de la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico.

La Figura 3 es una gráfica de líneas que compara la suma de los productos de degradación de cuatro diferentes composiciones, en donde cada una comprende 0.25 miligramos (peso base equivalente) de la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico mezclado con un lubricante.

#### Descripción Detallada de la Invención

Para evitar dudas, mediante la presente se estipula que la información que se da a conocer anteriormente en esta memoria descriptiva bajo el encabezado de "Antecedentes a la Invención" es relevante para la invención, y se debe leer como parte de la divulgación de la invención siempre que esté incluida en las reivindicaciones.

A lo largo de toda la descripción y de las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, las palabras "comprende" y "contiene" y variaciones de ellas se refieren a "que incluye, sin carácter limitante", y no se pretende que excluyan (y no lo hacen) otros restos, aditivos, componentes, números enteros o pasos.

A lo largo de toda la descripción y de las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, el singular abarca el plural a menos que el contexto lo requiera de otra manera. En particular, cuando se utiliza el artículo indefinido, se debe entender que la memoria descriptiva (cuyo término abarca tanto la descripción como las reivindicaciones) contempla la pluralidad así como la singularidad, a menos que el contexto lo requiera de otra manera.

El término “tratar” incluye: (1) prevenir o retardar la aparición de los síntomas clínicos del estado, trastorno o condición que se desarrolle en un animal, en particular en un mamífero, y en especial en un ser humano, que pueda ser afligido con, o que esté predispuesto a, el estado, trastorno o condición, pero que todavía no experimente o exhiba los síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o condición; (2) inhibir el estado, trastorno o condición (por ejemplo, detener, reducir o retardar el desarrollo de la enfermedad, o una recurrencia de la misma en el caso del tratamiento de mantenimiento, de cuando menos un síntoma clínico o subclínico de la misma; y/o (3) aliviar la condición (es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o condición, o cuando menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos). El beneficio para un paciente que se vaya a tratar es ya sea estadísticamente significativo, o cuando menos perceptible para el paciente o para el médico. Sin embargo, se apreciará que cuando se administra un medicamento a un paciente para tratar una enfermedad, el resultado puede no ser siempre un tratamiento efectivo.

“Cantidad efectiva” significa una cantidad de un ingrediente farmacéutico activo (API) o de una composición farmacéutica suficiente para dar como resultado la respuesta terapéutica deseada. La respuesta terapéutica puede ser cualquier respuesta que un usuario (por ejemplo, un clínico o un paciente) reconozca como una respuesta efectiva a la terapia.

La invención tal como se define en las reivindicaciones se refiere a composiciones farmacéuticas orales que comprenden, como un ingrediente farmacéutico activo (API), un modulador o agonista de los receptores de S1P que es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La divulgación describe unidades de dosificación en fase sólida, las cuales (como modalidad de la invención tal como se reivindica) pueden ser una tableta o cápsula, en particular una tableta. Las composiciones de ejemplo, es decir, las tabletas, contienen 10 miligramos o menos del ingrediente farmacéutico activo (API) (el término API en la presente y en los párrafos que siguen se refiere al API mencionado en las reivindicaciones) (peso base equivalente), por ejemplo, 7.5 miligramos o menos del ingrediente farmacéutico activo (API), por ejemplo, 5 miligramos o menos del ingrediente farmacéutico activo (API). Algunas unidades de dosificación en fase sólida, por ejemplo, tabletas, contienen 0.1 miligramos o más del ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), por ejemplo, 0.2 miligramos o más del ingrediente farmacéutico activo (API), por ejemplo, 0.25 miligramos o más del ingrediente farmacéutico activo (API). Por consiguiente, en la invención se incluyen unidades de dosificación, por ejemplo, tabletas, que contienen de 0.1 miligramos a 10 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), por ejemplo, de 0.2 miligramos a 7.5 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API); las unidades de dosificación particulares, por ejemplo, las tabletas, contienen de 0.25 miligramos a 5 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), por ejemplo, de 2.5 miligramos a 5 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API).

En una implementación de la invención, las unidades de dosificación (por ejemplo, las tabletas) contienen no más de 4 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), por ejemplo, de 0.2 miligramos ó 0.25 miligramos a 4 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API). Algunas unidades de dosificación contienen de 2 miligramos ó 2.5 miligramos a 4 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente). En una modalidad, las unidades de dosificación (por ejemplo, las tabletas) contienen 4 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API). En una modalidad, las unidades de dosificación (por ejemplo, las tabletas) mencionadas en este párrafo comprenden, o consisten en, una mezcla en fase sólida que consiste en el ingrediente farmacéutico activo (API), y excipientes no básicos que comprenden un excipiente celulósico, por ejemplo, seleccionado a partir de celulosa microcristalina, hipromelosa, etil-celulosa, y combinaciones de las mismas. En otra modalidad, las unidades de dosificación (por ejemplo, las tabletas) mencionadas en este párrafo comprenden, o consisten en, una mezcla en fase sólida que consiste en el ingrediente farmacéutico activo (API), y excipientes no básicos que comprenden un material de liberación controlada, por ejemplo, un formador de hidrogel no básico, tal como, por ejemplo, hipromelosa. La mezcla en fase sólida puede tener cuando menos un recubrimiento.

#### Composiciones farmacéuticas

La invención, en sus diferentes aspectos, tal como se define en las reivindicaciones, se predica en parte sobre el hallazgo de que un compuesto activo, como se da a conocer anteriormente, es decir, la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico, tiene una pobre estabilidad en ciertos establecimientos, y que se puede mejorar la estabilidad del compuesto en una composición farmacéutica mediante la adopción de una, dos o tres de las siguientes medidas:

- no exponer al compuesto activo a un compuesto básico, por ejemplo, excluir los compuestos básicos de la composición (diferentes del compuesto activo mismo cuando está en la forma básica);
- tener el compuesto activo en la forma de partículas que tengan una cristalinidad del 80 por ciento o más;

- tener el compuesto activo en la forma de partículas que tengan un diámetro X90 de cuando menos 8 micras, por ejemplo, de cuando menos 10 micras.

5 Se apreciará que la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico es representante de los compuestos tal como se describen anteriormente, y que las medidas justamente mencionadas, por consiguiente, se pueden aplicar benéficamente a cualquiera de estos compuestos como un ingrediente farmacéutico activo (API) de una composición.

10 De una manera conveniente, la composición, tal como se define en las reivindicaciones, está sustancialmente seca, por ejemplo, se hace de constituyentes sustancialmente libres de humedad, y está provista con una capa protectora de humedad como una barrera al ingreso de agua y/o incluye un desecante.

15 En una implementación de la invención, tal como se define en las reivindicaciones, la composición, por ejemplo, en la forma de una tableta, comprende un desecante. En otra implementación de la invención, tal como se define en las reivindicaciones, la composición, por ejemplo, en la forma de una tableta, está provista con una capa protectora de humedad. En una implementación particular, la composición, por ejemplo, en la forma de una tableta, comprende un desecante y está provista con una capa protectora de humedad.

20 Es conveniente combinar dos o más de las medidas anteriores. Por ejemplo, las modalidades de la invención, tal como se definen en las reivindicaciones, se basan en composiciones en fase sólida, por ejemplo, cápsulas o tabletas, en particular tabletas, que tienen una de las siguientes características (1) a (3):

25 (1) el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 8 micras, por ejemplo, de cuando menos 10 micras, y una cristalinidad del 80 por ciento o más;

(2) (1) en combinación con la inclusión de un desecante en la composición;

30 (3) cualquiera de (1) y (2) en combinación con la provisión de una capa protectora de humedad o recubrimiento.

En particular, los ingredientes farmacéuticos activos (APIs) anteriormente mencionados tienen una pobre estabilidad en mezcla con uno o más de los siguientes compuestos; glicolato de almidón de sodio (vendido bajo la marca comercial registrada Primojel®), lauril-sulfato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, carbonato de calcio, sulfato de calcio, estearil-fumarato de sodio, y bicarbonato de sodio. Los ingredientes farmacéuticos activos (APIs) anteriormente mencionados también tienen una pobre estabilidad en mezcla con gelatina.

40 El no exponer al compuesto activo a un compuesto básico se puede lograr no teniendo el compuesto activo en mezcla con un compuesto básico. En una modalidad de la divulgación, a modo de referencia, por consiguiente, el ingrediente farmacéutico activo (API) está en una mezcla de materiales que está libre de compuestos básicos. De una manera conveniente, por consiguiente, la composición está exenta de compuestos básicos. Se entenderá que la expresión "libre de cualquier compuesto básico", y las expresiones similares, no significan que no pueda haber una base presente en la composición, sino que permite tener presentes muy bajas cantidades de base, estando esta cantidad, por consiguiente, en una concentración que, para propósitos prácticos, no promueva la degradación del ingrediente farmacéutico activo (API). Por ejemplo, un compuesto básico puede ser una impureza que no sea posible o practicable remover enteramente o hasta un nivel indetectable.

50 De acuerdo con la invención tal como se define en las reivindicaciones, la composición farmacéutica comprende una mezcla en fase sólida, la cual puede estar en la forma de una tableta, y que consiste en el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en mezcla con uno o más compuestos no básicos. El uno o más compuestos no básicos comprenden o consisten en excipientes no básicos, por ejemplo, seleccionados a partir de: aglutinantes, desintegrantes, derrapantes, lubricantes, rellenos, diluyentes, agentes de liberación controlada, y sorbentes. La composición, por ejemplo, la tableta, puede tener una o más capas de recubrimiento y/o puede tener un componente básico separado de dicha mezcla en fase sólida mediante una barrera. Dicha mezcla en fase sólida puede comprender uno o más ingredientes farmacéuticos activos (APIs) no básicos en adición al ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición, por ejemplo, la tableta, puede tener una capa de recubrimiento que sea una barrera a la humedad, por ejemplo, como se vende bajo la marca comercial registrada Opadry® amb. Una composición de película de barrera a la humedad se describe en la Publicación Internacional Número WO1996/001874, incluida en la presente como referencia para todos los propósitos, y comprende poli-alcohol vinílico, lecitina de soya, y opcionalmente un auxiliar de flujo, un colorante, y/o un agente de suspensión. De una manera conveniente, la composición incluye un desecante, por ejemplo, sílice coloidal.

65 En una modalidad, la composición farmacéutica, a modo de referencia, comprende una mezcla en fase sólida, la cual puede estar en la forma de una tableta, y que consiste en el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-

etil]-2-etil-bencil]-azetidín-3-carboxílico o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo en mezcla con excipientes seleccionados a partir de lactosa (por ejemplo, como monohidrato de lactosa); celulosa microcristalina; polímeros no básicos, por ejemplo, homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona reticulada (crospovidona), hipromelosa (hidroxi-propil-metil-celulosa), y etil-celulosa; ceras; dióxido de silicio coloidal; ácido esteárico; aceite vegetal hidrogenado; aceite mineral; polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol 4000-6000); palmito-estearato de glicerilo; y behenato de glicerilo. En esta formulación, se considera que la lactosa actúa como un relleno, la celulosa microcristalina como un aglutinante, la crospovidona como un desintegrante, la hipromelosa y la etil-celulosa como un agente de liberación controlada, el dióxido de silicio coloidal como un derrapante, y los materiales restantes como lubricantes; en estas modalidades incluidas en la invención tal como se definen en las reivindicaciones, solamente se incluye uno de estos lubricantes en la composición, por ejemplo, behenato de glicerilo. El dióxido de silicio coloidal actúa también como un desecante. Los aceites vegetales hidrogenados pueden actuar como agentes de liberación controlada.

En una modalidad de la invención, la composición farmacéutica comprende, o consiste en, una mezcla en fase sólida que consiste en el ingrediente farmacéutico activo (API) tal como se define en las reivindicaciones, y excipientes no básicos que comprenden un excipiente celulósico, por ejemplo, seleccionado a partir de celulosa microcristalina, hipromelosa, etil-celulosa, y combinaciones de las mismas. En otra modalidad de la invención, la composición farmacéutica comprende, o consiste en, una mezcla en fase sólida que consiste en el ingrediente farmacéutico activo (API) tal como se define en las reivindicaciones, y excipientes no básicos que comprenden un material de liberación controlada, por ejemplo, un formador de hidrogel no básico, tal como, por ejemplo, hipromelosa. La mezcla en fase sólida puede tener cuando menos un recubrimiento.

Una modalidad de la invención, tal como se define en las reivindicaciones, comprende una mezcla en fase sólida, la cual puede estar en la forma de una tableta, y que consiste en el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil]-azetidín-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en mezcla con: lactosa (por ejemplo, como monohidrato de lactosa); celulosa microcristalina; un polímero seleccionado a partir de homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona reticulada (crospovidona) e hipromelosas; dióxido de silicio coloidal; y un único lubricante que está presente en la mezcla en fase sólida que es behenato de glicerilo.

### Tamaño de partículas

Se recordará que un aspecto de la invención se predica en parte sobre el hallazgo de que la estabilidad en una composición en fase sólida, en particular en una tableta, de un compuesto activo como se da a conocer anteriormente, es decir, la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil]-azetidín-3-carboxílico, se puede mejorar haciendo que el compuesto activo esté en un tamaño de partículas relativamente grande, pero, en la mayoría de las instancias, en un tamaño de partículas no tan grande como para que la composición fracase para cumplir con el requisito de uniformidad de contenido armonizado de USP, EP y JP, por ejemplo, como entró en vigor el 1 de enero de 2011.

Se apreciará que la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil]-azetidín-3-carboxílico es representante de los compuestos como un ingrediente farmacéutico activo (API) de una composición. La invención, por consiguiente, proporciona una formulación en fase sólida, en particular una tableta que comprende el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil]-azetidín-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un tamaño de partículas relativamente grande, por ejemplo, un diámetro X90 de cuando menos 8 micras, y con frecuencia de 10 micras o más, por ejemplo, de 20 micras, o de 25 micras o más, opcionalmente de 100 micras o más, y además opcionalmente de 150 micras o más. El tamaño de partículas (diámetro X90) puede ser de hasta 300 micras, por ejemplo, de hasta 250 micras, y opcionalmente de hasta 200 micras (por ejemplo, de hasta 195 micras). En algunas modalidades, el diámetro X90 es de 10 micras a 300 micras, por ejemplo, de 10 micras a 250 micras, o de 10 micras a 200 micras. También se incluyen las modalidades en donde el tamaño de partículas (diámetro X90) es de 25 micras a 300 micras, por ejemplo, de 25 micras a 250 micras, o de 25 micras a 200 micras. Además se incluyen las modalidades en donde el diámetro X90 es de 100 micras a 300 micras, por ejemplo, de 100 micras a 250 micras, o de 100 micras a 200 micras. En una modalidad particular, el diámetro de partículas X90 es de cuando menos 10 micras y es menor de 191 micras, por ejemplo, menor de 180 micras, menor de 170 micras, menor de 160 micras, menor de 150 micras, menor de 140 micras, o menor de 130 micras, por ejemplo, no más de 125 micras, tal como no más de 121 micras; en una sub-modalidad, el diámetro de partículas X90 es de cuando menos 25 micras y es menor de 191 micras, por ejemplo, menor de 180 micras, menor de 170 micras, menor de 160 micras, menor de 150 micras, menor de 140 micras, o menor de 130 micras, por ejemplo, no más de 125 micras, tal como no más de 121 micras. En algunas instancias, el diámetro de partículas X90 es de cuando menos 10 micras o 25 micras, pero no más de 100 micras, por ejemplo, es de no más de 90 micras, no más de 80 micras, no más de 70 micras, no más de 60 micras, no más de 50 micras o no más de 40 micras, por ejemplo, es de no más de 30 micras. En otras modalidades, el diámetro de partículas X90 es de 121 micras a 191 micras. En otra modalidad, el diámetro de partículas X90 es de 11 micras a 29 micras.

Un aspecto de la invención se predica en parte sobre el hallazgo de que, en el caso de un ingrediente farmacéutico activo (API) que es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil]-azetidín-3-

carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, las partículas del ingrediente farmacéutico activo (API) de los tamaños mencionados en la presente de cuando menos 8 micras, se pueden formular en tabletas, las cuales tienen una uniformidad del contenido de la tableta que satisface el requerimiento del requisito de uniformidad de contenido armonizado de USP, EP y JP, en particular como entró en vigor el 1 de enero de 2011. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden satisfacer, y deseablemente satisfacen, el requerimiento de uniformidad de contenido armonizado de USP, EP y JP (haga referencia al capítulo 2.9.40. Uniformity of dosage unit in the EP (Uniformidad de unidad de dosificación en la EP)). No se puede estipular un tamaño máximo de partículas que haga posible que se satisfaga el requerimiento, debido a que el máximo tamaño posible de partículas varía con el contenido de fármaco de la unidad de dosificación. Por ejemplo, en el caso de una tableta que contenga 0.25 miligramos de un ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), las partículas del ingrediente farmacéutico activo (API) que tenían un diámetro X90 de 121 micras cumplieron con el requisito de uniformidad de contenido armonizado, mientras que las partículas del ingrediente farmacéutico activo (API) que tenían un diámetro X90 de 191 micras no cumplieron. En contraste, en el caso de una tableta que contenía 5 miligramos (peso base equivalente), de un ingrediente farmacéutico activo (API), las partículas del ingrediente farmacéutico activo (API) que tenían un diámetro X90 de hasta 191 micras cumplieron con el requisito de uniformidad de contenido armonizado. Un máximo tamaño de partículas que haga posible que cualquier composición de tableta particular satisfaga el requisito de uniformidad de contenido armonizado se puede determinar empíricamente.

La distribución de tamaños de partículas (por volumen) se puede medir utilizando un instrumento dimensionador de difracción de láser, por ejemplo, el dispositivo Sympatec Helos (disponible en Sympatec GmbH, Alemania) utilizando el dispositivo de dispersión Cuvette. El diámetro X90 es el diámetro esférico correspondiente al volumen  $X_{90}$ .

Para hacer la medición, se puede preparar una dispersión de suministro mediante la mezcla de la sustancia de fármaco con un auxiliar de dispersión (por ejemplo, Octastat 5000 (Octel Corp)) utilizando un vórtex hasta que se forme una pasta suave y homogénea. La pasta se puede diluir entonces, y se mezcla con un volumen final de 3 a 6 mililitros utilizando bencina mineral. La concentración óptica de la solución final debe permanecer por debajo del 5 por ciento. Los valores de porcentaje se calculan a partir de la curva de tamaño de volumen acumulativo promedio mediante el software del instrumento Sympatec. X90 significa que el 90 por ciento de la población de tamaños de partículas está por debajo del valor especificado en volumen.

Se puede obtener información de confirmación adicional sobre el tamaño de partículas utilizando el SEM (microscopio de electrones de exploración).

La prueba de uniformidad del contenido se utiliza para probar el contenido activo dentro de las unidades individuales después de su elaboración (tal como el contenido de los agentes activos dentro de las tabletas individuales después de su compresión).

La uniformidad del contenido es influenciada por el tamaño de partículas de las sustancias de fármaco. El tamaño de partícula promedio es denotado por  $X_m$ , en donde m es un porcentaje de la distribución de tamaños de partículas.

La invención incluye las siguientes modalidades (opcionalmente en combinación con las características de otras modalidades que se dan a conocer en la presente):

1) una composición farmacéutica en fase sólida en una forma de dosificación unitaria que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables no básicos, y un ingrediente farmacéutico activo (API) como se describe en las reivindicaciones, y que cumple con los requisitos de uniformidad de contenido armonizados de la Farmacopea de los Estados Unidos, la Farmacopea Europea, y la Farmacopea Japonesa como entraron en vigor el 1 de enero de 2011;

2) una tableta que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables no básicos, y un ingrediente farmacéutico activo (API) como se describe en las reivindicaciones, en una cantidad de 4 miligramos a 6 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), estando el ingrediente farmacéutico activo (API) como partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 100 micras, pero no más de 300 micras, por ejemplo, de 100 micras a 250 micras, de 100 micras a 200 micras, de 100 micras a 190 micras, de 100 micras a 180 micras, de 100 micras a 170 micras, de 100 micras a 160 micras, o de 100 micras a 150 micras;

3) una tableta que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables no básicos, y un ingrediente farmacéutico activo (API) como se describe en las reivindicaciones, en una cantidad de 0.2 miligramos a 1 miligramo del ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), estando el ingrediente farmacéutico activo (API) como partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 10 micras, pero no más de 100 micras, por ejemplo, de 10 micras a 90 micras, de 10 micras a 80 micras, de 10 micras a 70 micras, de 10 micras a 60 micras, de 10 micras a 50 micras, de 10 micras a 40 micras, o de 10 micras a 30 micras.

Un aspecto de la divulgación, a modo de referencia, reside en los compuestos de la fórmula A1 o A2 cuando están en una forma de partículas que tienen un diámetro X90 como se da a conocer en la presente, así como los productos o



composiciones de materia que comprenden estos compuestos en partículas.

#### Cristalinidad

5 La invención también se predica en parte sobre el hallazgo de que la estabilidad en una formulación en fase sólida, en particular en una tableta, de un compuesto activo como se da a conocer anteriormente, es decir, la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico, se puede mejorar haciendo el compuesto activo en partículas de una cristalinidad relativamente alta, por ejemplo, una cristalinidad del 80 por ciento o más, por ejemplo, del 85 por ciento o más, y opcionalmente del 90 por ciento o más.

10 La invención, tal como se define en las reivindicaciones, por consiguiente, proporciona una formulación en fase sólida, en particular una tableta, que comprende la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico en una cristalinidad del 80 por ciento o más, por ejemplo, del 85 por ciento o más, y opcionalmente del 90 por ciento o más.

15 De una manera conveniente, se puede obtener una cristalinidad del 80 por ciento o más mediante un ingrediente farmacéutico activo (API) tal como se define en las reivindicaciones que esté como partículas que tengan un diámetro X90 de 10 micras o más, y en particular de 11 micras o más, por ejemplo, de 20 micras o de 25 micras o más, opcionalmente de 100 micras o más, y además opcionalmente de 150 micras o más. El diámetro X90 puede ser como se describe anteriormente en la presente bajo el encabezado de "Tamaño de partículas".

20 La cristalinidad se puede medir utilizando cualquier medio adecuado, por ejemplo, utilizando difracción en polvo de rayos-X (XRPD), por ejemplo, utilizando un dispositivo Bruker D8.

25 Se apreciará que las composiciones en fase sólida tal como se reivindican, por ejemplo, las tabletas, combinan convenientemente las características de tamaños de partículas y/o cristalinidad que se dan a conocer en la presente, con la característica de no exponer al ingrediente farmacéutico activo (API) a un compuesto básico.

#### Métodos para la elaboración de las composiciones farmacéuticas

30 Las composiciones de la invención se pueden hacer adecuadamente mediante la combinación de los componentes como polvos secos, por ejemplo, las tabletas se pueden hacer mediante la granulación en seco de los componentes de la mezcla de tabletas, y opcionalmente se aplica un recubrimiento de película, por ejemplo, una película de barrera a la humedad, a la tableta comprimida.

35 Las partículas del ingrediente farmacéutico activo (API) se pueden preparar mediante técnicas de molienda adecuadas, por ejemplo, aquéllas bien conocidas en la materia, tales como, por ejemplo, molienda con chorro húmedo, molienda de picos, y molienda con bolas húmedas

40 Cuando las partículas del ingrediente farmacéutico activo (API) se derivan a partir de cristales gruesos de partículas del ingrediente farmacéutico activo (API), los cristales gruesos se pueden obtener utilizando cualquier metodología adecuada. Por ejemplo, cualquiera de las metodologías estipuladas en las Publicaciones Internacionales Números WO2010/071794, WO2010/080455 o WO2010/080409.

45 Son de interés en la invención los siguientes párrafos numerados.

1. Una tableta que comprende una mezcla comprimida que consiste en el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico, o en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes no básicos tal como se define en la reivindicación 1, estando el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable, en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de 10 micras a 200 micras.

2. Una tableta del párrafo numerado 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hemi-fumarato.

3. Una tableta del párrafo numerado 1 ó 2, en donde las partículas mencionadas son cuando menos el 80 por ciento cristalinas.

4. Una tableta del párrafo numerado 1, 2 ó 3, en donde la mezcla comprimida incluye un desecante, y se recubre con una barrera a la humedad.

#### **Ejemplos**

Los Ejemplos 1 a 4 son a efectos de referencia.

65

Ejemplo 1

5 El siguiente Ejemplo ilustra la estabilidad de la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico en la presencia de diferentes compuestos. Las mezclas de este ingrediente farmacéutico activo (API) con diferentes compuestos se expusieron en un frasco sellado a condiciones de temperatura de 50°C y humedad relativa del 75 por ciento durante 4 semanas. Después de 4 semanas, se ensayó la degradación del ingrediente farmacéutico activo (API) y la suma de los productos de degradación. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

10 Método de ensayo: HPLC utilizando Agilent 11000 y una columna Phenomenex Gemini C18. Se utilizó detección UV a 260 nanómetros. La fase móvil utilizada fue un gradiente de agua- acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0.2 por ciento (volumen/volumen) y trietil-amina al 10 por ciento (volumen/ volumen).

15 La sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico se describe como "NVS-A" en la Tabla 1.

Tabla 1

Mezcla	Suma de picos desconocidos (%)*	Ensayo (%)*
NVS-A solo	1.86	100.2
NVS-A + Lactosa (1:1)	1.74	96.5
NVS-A + Almidón de maíz (1:1)	1.82	99.4
NVS-A + Celulosa microcristalina (1:1)	1.80	99.0
NVS-A + Manitol (1:1)	1.80	99.2
NVS-A + HPMC (1:1)	2.45	97.7
NVS-A + PVP K30 (1:1)	2.07	99.6
NVS-A + Ac-di-Sol (1:1)	1.89	99.7
NVS-A + Primojel (1:1)	4.08	100.9
NVS-A + Crospovidona (1:1)	1.89	99.7
NVS-A + Estearato de Mg (1:0.85)	0.31	98.2
NVS-A + Estearato de Mg (1:0.85)*	3.68	90.0
NVS-A + Lauril-sulfato de Sodio (SLS) + Celulosa microcristalina (2:1:1)	8.54	88.3
NVS-A + Gelatina (1:1)	3.86	96.1
NVS-A + Aerosil + Celulosa microcristalina (2:1:1)	1.89	99.9
NVS-A + Estearato de magnesio (Mg St) + Celulosa microcristalina (2:1:1)	6.13	89.2
NVS-A + Estearato de magnesio + Celulosa microcristalina (2:1:1)	10.53	80.7

Mezcla	Suma de picos desconocidos (%)*	Ensayo (%)*
NVS-A + Estearato de magnesio + lactosa (2:1:1)	9.31	82.2
NVS-A + Estearato de calcio + Celulosa microcristalina (2:1:1)	4.55	89.8
NVS-A + Estearil-fumarato de sodio + Celulosa microcristalina (2:1:1)	7.52	83.1
NVS-A + Bicarbonato de sodio + Celulosa microcristalina (2 :1 :1)	8.48	61.8
NVS-A + Tween 80 + Celulosa microcristalina (2:1:1)	2.07	100.1
* a 50°C/75%RH frasco abierto/4 semanas		

### Ejemplo 2

5 El siguiente Ejemplo demuestra el efecto perjudicial del estearato de magnesio sobre la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico (NVS-A).

10 Se desarrolló una tableta recubierta de película conteniendo NVS-A, la cual comprendía la sustancia de fármaco micronizada, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, y estearato de magnesio. Se aplicó un recubrimiento de película protectora de la humedad Opadry® AMB. Se produjeron tabletas en concentraciones de 0.25 miligramos a 5 miligramos (peso equivalente de base libre), como se muestra en la siguiente Tabla 2.

### Tabla 2

15 Composición de la tableta de liberación inmediata de 0.25 y 5 miligramos que contenía estearato de magnesio como lubricante.

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg	Cantidad (mg) por tableta de 5 mg	Función	Referencia a Estándares
<b>Núcleo de Tableta</b>				
NVS-A	0.278 <sup>1</sup>	5.560 <sup>2</sup>	Sustancia de fármaco	Monografía Novartis
Monohidrato de lactosa	63.897	58.615	Diluyente	Ph. Eur. /NF
Celulosa microcristalina/ Celulosa microcristalina	17.000	17.000	Diluyente	Ph. Eur. /NF

ES 2 751 920 T3

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg</b>	<b>Cantidad (mg) por tableta de 5 mg</b>	<b>Función</b>	<b>Referencia a Estándares</b>
Crospovidona	2.550	2.550	Desintegrante	Ph. Eur. /NF
Sílice, coloidal anhidro / Dióxido de silicio coloidal	0.425	0.425	Agente derrapante	Ph. Eur. /NF
Estearato de magnesio	0.850	0.850	Lubricante	Ph. Eur. /NF
<b>Peso del Núcleo de la Tableta</b>	85.000	85.000		
<b>Recubrimiento del Núcleo de la Tableta</b>				
Premezcla de Recubrimiento Opadry AMB blanca**	3.400	3.400	Agente de recubrimiento	
Agua, purificada*	13.600	13.600	Solvente	Ph.Eur. /USP
<b>Peso Total de la tableta recubierta de película</b>	88.400	88.400		

<sup>1</sup>Corresponde a 0.25 miligramos (por ejemplo, 0.294 por ciento en peso/peso) NVS-A base respectivamente.

<sup>2</sup>Corresponde a 5 miligramos (por ejemplo, 5.88 por ciento en peso/peso) NVS-A base respectivamente.

\* Se remueve durante el procesamiento.

\*\* La composición cualitativa de la premezcla de recubrimiento es como sigue:

<b>Ingrediente de premezcla de recubrimiento</b>	<b>Referencia a Estándares</b>
Poli-alcohol vinílico - parte hidrolizada	Ph.Eur. / USP
Dióxido de titanio	Ph.Eur. / USP
Talco	Ph.Eur. / USP
Lecitina (soya)	NF
Goma de xantano	Ph.Eur. / NF

Las tabletas fueron estables solamente durante períodos prolongados a 2-8°C. A 25°C, la tableta en la concentración de 0.25 miligramos fue estable durante solamente 6 meses, y la tableta de 5 miligramos fue estable solamente durante 12 meses. Más allá de 6 meses y de 12 meses a 25°C, respectivamente, para la tableta de 0.25 y de 5 miligramos, los datos de estabilidad no cumplieron con la guía de estabilidad de la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (Conferencia Internacional sobre la

Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano).

### Ejemplo 3

5 Se estudió el efecto del tamaño de la partícula de fármaco sobre la uniformidad del contenido de una tableta que comprende 5 miligramos (peso equivalente de base libre) de la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico (NVS-A).

10 La distribución de tamaños de partículas  $X_{90}$  (por volumen) se midió utilizando un instrumento dimensionador de difracción de láser [el dispositivo Sympatec Helos (disponible en Sympatec GmbH, Alemania) utilizando el dispositivo de dispersión Cuvette. Para hacer la medición, se preparó una dispersión de suministro mediante la mezcla de la sustancia de fármaco con un auxiliar de dispersión (Octastat 5000 (Octel Corp)) utilizando un vórtex hasta que se formó una pasta suave y homogénea. La pasta entonces se diluyó y se mezcló con un volumen final de 3 a 6 mililitros utilizando bencina mineral. La concentración óptica de la solución final se mantuvo por debajo del 5 por ciento. Los valores de porcentaje se calcularon a partir de la curva de tamaño de volumen acumulativo promedio mediante el software del instrumento Sympatec.

15 Se obtuvo información de confirmación adicional sobre el tamaño de partículas utilizando el SEM (microscopio de electrones de exploración).

20 El material de ingrediente farmacéutico activo (API) más fino ( $X_{90} < 10$  micras (4 y 7 micras) se obtuvo mediante micronización utilizando un molino de chorro [Hosokawa Alpine AFG100] utilizando una presión en el intervalo de 2 a 5 bars. El material con  $X_{90}$  en 11, 29 micras y 121 micras, se obtuvo mediante molienda en este caso con un molino de picos, ajustándose la velocidad relativa de la lata desde 115 hasta 75 a 40 m/segundo, respectivamente. Finalmente, el material más grueso con  $X_{90\mu m}$  de 191 micras se obtuvo tamizando sobre un tamiz de 457 micras.

25 Los resultados se presentan en la Figura 1.

30 Los tamaños de partículas de la sustancia de fármaco considerados mostraron un impacto reducido sobre la uniformidad promedio del valor de contenido y su variabilidad para la tableta de 5 miligramos:

- en donde  $X_{90} = 191$  micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 97.3 por ciento a aproximadamente el 104.0 por ciento,
- 35 • en donde  $X_{90} = 121$  micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 92.8 por ciento a aproximadamente el 99.7 por ciento,
- en donde  $X_{90} = 29$  micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 97.2 por ciento a aproximadamente el 102.9 por ciento,
- 40 • en donde  $X_{90} = 11$  micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 97.3 por ciento al 100.1 por ciento,
- en donde  $X_{90} = 7$  micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 94.1 por ciento al 98.9 por ciento,
- 45 • en donde  $X_{90} = 4$  micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 93.3 por ciento al 99.1 por ciento.

50 Este estudio demostró que a pesar de la baja concentración de la tableta, la sustancia de fármaco micronizada (en donde  $X_{90} = 4$  micras a 7 micras) no fue esencial para cumplir con el requisito de uniformidad del contenido armonizado de USP, EP y JP. Este requisito se pudo lograr cuando se utilizó la sustancia de fármaco molida (en donde  $X_{90} = 11$  micras a 29 micras), y también inesperadamente utilizando la sustancia de fármaco gruesa (en donde  $X_{90} = 121$  micras a 191 micras).

### 55 Ejemplo 4

60 Se estudió el efecto del tamaño de la partícula de fármaco sobre la uniformidad del contenido de una tableta que comprendía 0.25 miligramos (peso equivalente de base libre) de la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico (NVS-A). Se obtuvieron partículas de fármaco del ingrediente farmacéutico activo (API), y se midieron como en el Ejemplo 3.

Los resultados se presentan en la Figura 2.

## ES 2 751 920 T3

La sustancia de fármaco gruesa con un diámetro X90 de 121 micras y 191 micras condujo a un aumento significativo en la uniformidad de la variabilidad del contenido:

- en donde X90 = 191 micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 81.2 por ciento a aproximadamente el 113.9 por ciento.
- en donde X90 = 121 micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 87.6 por ciento a aproximadamente el 106.5 por ciento.

La sustancia de fármaco molida con una X90 de 11 micras o de 29 micras condujo a una mejor uniformidad promedio centrada del contenido y a una variabilidad de contenido ligeramente más baja que la observada con la sustancia de fármaco micronizada (X90 = 4 y 7 micras):

- en donde X90 = 29 micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 98.5 por ciento a aproximadamente el 101.6 por ciento,
- en donde X90 = 11 micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 98.9 por ciento a aproximadamente el 101.8 por ciento,
- en donde X90 = 7 micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 95.9 por ciento a aproximadamente el 102.2 por ciento,
- en donde X90 = 4 micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 94.0 por ciento a aproximadamente el 101.3 por ciento.

Este ejemplo demuestra que, a pesar de la baja concentración de la tableta, la sustancia de fármaco micronizada (en donde X90 = 4 micras a 7 micras) no es esencial para satisfacer el requisito de uniformidad del contenido armonizado de USP, EP y JP. Este requisito se puede lograr inesperadamente cuando se utiliza la sustancia de fármaco molida (en donde X90 = 11 micras a 29 micras). El límite superior que logró el requisito de uniformidad del contenido armonizado de USP, EP y JP fue una tableta de 0.25 miligramos con un tamaño de partículas caracterizado por una X90 = 121 micras.

### Ejemplo 5

El siguiente Ejemplo compara la suma de los productos de degradación de cuatro diferentes composiciones, en donde cada una comprende 0.25 miligramos (peso equivalente de base libre) de la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico (NVS-A) mezclada con un lubricante. Se obtuvieron partículas de fármaco del ingrediente farmacéutico activo (API), y se midieron como en el Ejemplo 3. Los lubricantes y los tamaños de partículas de cada composición son como sigue. La siguiente tabla resume la diferencia en la composición entre las tabletas hechas con estearato de magnesio y behenato de glicerilo como lubricantes. Se debe observar que la tableta hecha con behenato de glicerilo y con diferentes tamaños de partículas de la sustancia de fármaco, no se recubrieron con el recubrimiento de película protectora de humedad Opadry AMB con el objeto de demostrar mejor el beneficio de la estabilidad. Las partículas de fármaco del ingrediente farmacéutico activo (API) se obtuvieron y se midieron como en

Tabla 3

Composición de la tableta de 0.25 miligramos de liberación inmediata (peso equivalente de base libre) que contenía estearato de magnesio y behenato de glicerilo como lubricantes.

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg con estearato de magnesio como lubricante (Ejemplo de Comparación)	Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg con behenato de glicerilo como lubricante	Función	Referencia a estándares
<b>Núcleo de la Tableta</b>				
NVS-A	0.278 <sup>1</sup>	0.278 <sup>1</sup>	Sustancia de fármaco	Monografía Novartis

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg con estearato de magnesio como lubricante (Ejemplo de Comparación)</b>	<b>Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg con behenato de glicerilo como lubricante</b>	<b>Función</b>	<b>Referencia a estándares</b>
Monohidrato de lactosa	63.897	58.797	Diluyente	Ph. Eur. /NF
Celulosa microcristalina/ Celulosa microcristalina	17.000	17.000	Diluyente	Ph. Eur. /NF
Crospovidona	2.550	2.550	Desintegrante	Ph. Eur. /NF
Sílice, coloidal anhidro / Dióxido de silicio coloidal	0.425	0.425	Agente derrapante	Ph. Eur. /NF
Estearato de magnesio	0.850	0	Lubricante	Ph. Eur. /NF
Behenato de glicerilo	0	5.950	Lubricante	
<b>Peso de la Tableta del Núcleo</b>	85.000	85.000		

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg con estearato de magnesio como lubricante (Ejemplo de Comparación)</b>	<b>Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg con behenato de glicerilo como lubricante</b>	<b>Función</b>	<b>Referencia a estándares</b>
<b>Recubrimiento</b>				
Premezcla de recubrimiento Opadry AMB blanca**	3.400	0	Agente de recubrimiento	
Agua, purificada*	13.600	0	Solvente	Ph.Eur. /USP
<b>Peso Total de la tableta recubierta de película</b>	88.400	No aplicable		

<sup>1</sup>Corresponde a 0.25 miligramos (por ejemplo, 0.294 por ciento en peso/peso) NVS-A base respectivamente :

\* Se remueve durante el procesamiento.

\*\* La composición cualitativa de la premezcla de recubrimiento es como sigue:

<b>Ingrediente de Premezcla de Recubrimiento</b>	<b>Referencia a estándares</b>
Poli-alcohol vinílico - parte hidrolizada	Ph.Eur. / USP
Dióxido de titanio	Ph.Eur. / USP
Talco	Ph.Eur. / USP
Lecitina (soya)	NF
Goma de xantano	Ph.Eur. / NF

1. Estearato de magnesio, sustancia de fármaco micronizada X90 < 8 micras.
2. Behenato de glicerilo, sustancia de fármaco micronizada X90 < 8 micras.
3. Behenato de glicerilo, sustancia de fármaco molida X90 = 11 micras.



## ES 2 751 920 T3

4. Behenato de glicerilo, sustancia de fármaco molida X90 = 29 micras.

Cada una de las 4 composiciones se almacenó a 40°C en una humedad relativa del 75 por ciento. La evolución del producto de degradación para cada composición fue seguida durante un período de seis meses. Los resultados se muestran en la Figura 3.

• La Composición 1 exhibió alrededor del 16 por ciento del producto de degradación después de 3 meses de almacenamiento.

• La Composición 2 exhibió alrededor del 4 por ciento del producto de degradación después de 3 meses de almacenamiento.

• La Composición 3 exhibió alrededor del 2 por ciento del producto de degradación después de 3 meses de almacenamiento.

• La Composición 4 exhibió alrededor del 1 por ciento del producto de degradación después de 3 meses de almacenamiento.

Estos resultados demuestran que el reemplazo del estearato de magnesio con el behenato de glicerilo reduce la suma del producto de degradación. Adicionalmente, el cambio de la calidad de la sustancia de fármaco desde micronizada (cristalinidad de menos del 80 por ciento) hasta molida (cristalinidad de más del 80 por ciento) también reduce la suma del producto de degradación.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica en fase sólida, la cual comprende una mezcla en fase sólida de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y un ingrediente farmacéutico activo ("API"), el cual es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) está mezclado con uno o más compuestos no básicos, en donde el uno o más compuestos no básicos comprenden excipientes no básicos seleccionados a partir de: aglutinantes, desintegrantes, derrapantes, lubricantes, rellenos, diluyentes, agentes de liberación controlada y sorbentes, y en donde el lubricante es behenato de glicerilo.
- 10 2. Una composición de la reivindicación 1, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico, o una sal de hemi-fumarato del mismo.
- 15 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 8 micras.
4. Una composición de la reivindicación 3, en donde las partículas tienen un diámetro X90 de 10 micras a 300 micras.
- 20 5. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, la cual está en una forma de dosificación unitaria, y cumple con los requisitos de uniformidad de contenido armonizados de la Farmacopea de los Estados Unidos, la Farmacopea Europea, y la Farmacopea Japonesa como entraron en vigor el 1 de enero de 2011.
- 25 6. Una composición farmacéutica en fase sólida de acuerdo con la reivindicación 2, la cual comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y un ingrediente farmacéutico activo ("API") seleccionado a partir de los compuestos como se definen en la reivindicación 1 ó 2, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) tiene una cristalinidad del 80 por ciento o más.
- 30 7. La composición farmacéutica en fase sólida de acuerdo con la reivindicación 1 en la forma de una tableta.

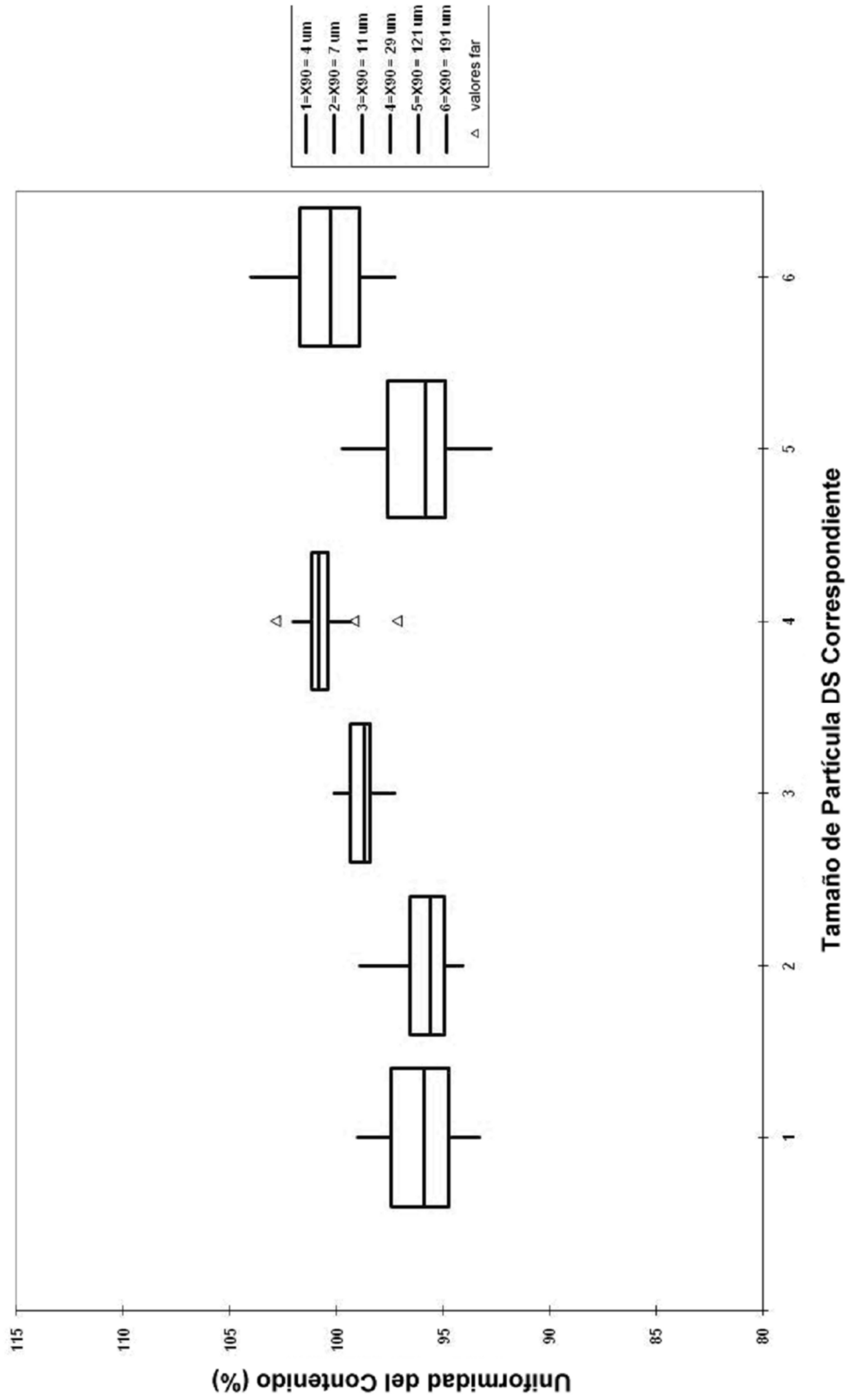


FIG. 1

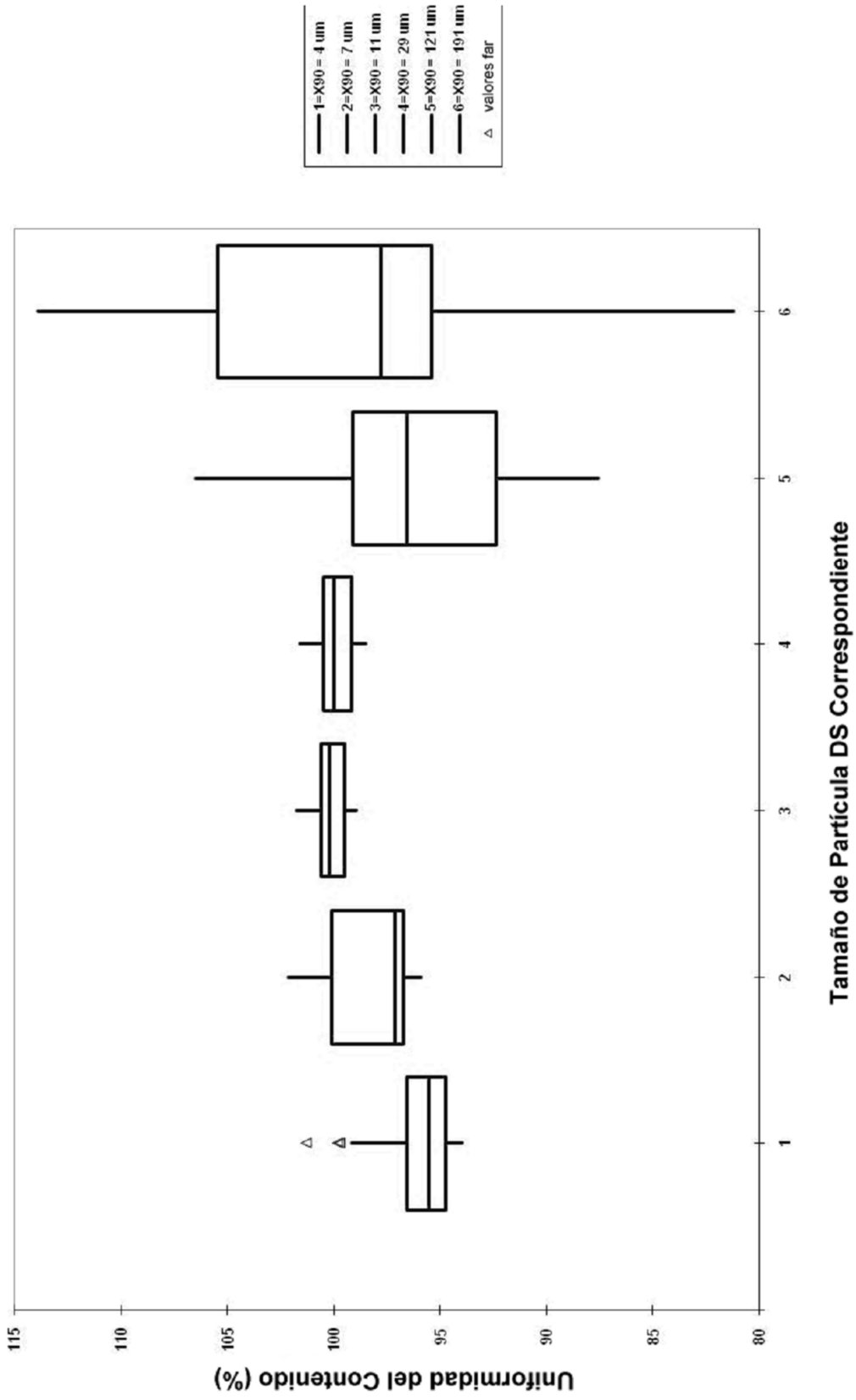


FIG. 2

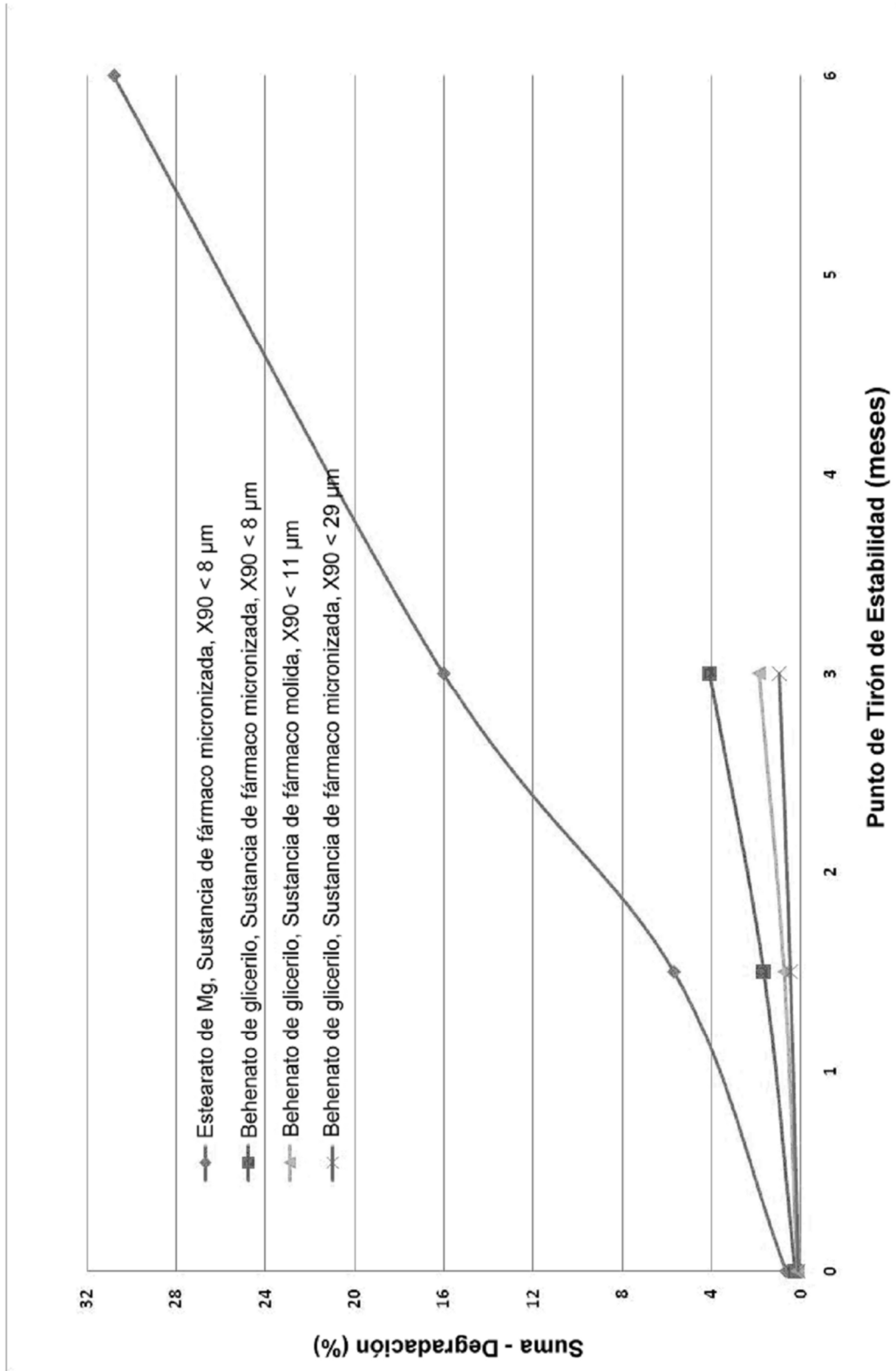


FIG. 3